

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 10 月 7 日 (07.10.2004)

PCT

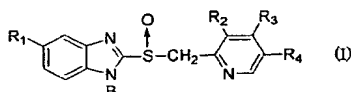
(10) 国際公開番号  
WO 2004/085424 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 401/12, (72) 発明者; および  
A61K 31/4439, A61P 1/04 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 辻井 昌彦 (TSUJII, Masahiko) [JP/JP]; 〒2890313 千葉県香取郡小見川町小見川 1 5 9 6 - 5 Chiba (JP). 盛田 幸男 (MORITA, Yukio) [JP/JP]; 〒3690306 埼玉県児玉郡上里町七本木 8 5 1 - 2 0 1 Saitama (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/003525
- (22) 国際出願日: 2004 年 3 月 17 日 (17.03.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 井波 実 (INAMI, Minoru); 〒1020093 東京都千代田区平河町 2 丁目 3 番 1 1 号 花菱イマス平河町ビル 4 階 成瀬・稲葉・井波特許事務所 Tokyo (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2003-081261 2003 年 3 月 24 日 (24.03.2003) JP (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF SULFOXIDE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF IN THE AMORPHOUS STATE

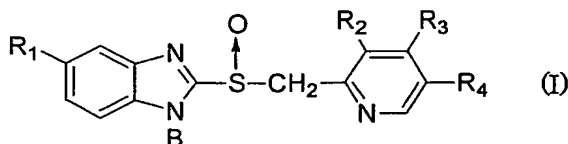
(54) 発明の名称: スルホキシド誘導体またはその塩のアモルファスの製造方法



(57) Abstract: A process for the production of sulfoxide derivatives or salts thereof in the amorphous state, characterized by heat-drying solvated crystals of a sulfoxide derivative or a salt thereof represented by the general formula (I): wherein R<sub>1</sub> is hydrogen, methoxy, or difluoromethoxy; R<sub>2</sub> is methyl or methoxy; R<sub>3</sub> is 3-methoxypropoxy, methoxy, or 2,2,2-trifluoroethoxy; R<sub>4</sub> is hydrogen or methyl; and B is hydrogen, alkali metal or 1/2 alkaline earth metal.

(57) 要約:

下記式 (I) (式中、R<sub>1</sub>は水素原子、メトキシ基またはジフルオロメトキシ基を、R<sub>2</sub>はメチル基またはメトキシ基を、R<sub>3</sub>は3-メトキシプロポキシ基、メトキシ基または2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基を、R<sub>4</sub>は水素原子またはメチル基をそれぞれ意味し、Bは水素原子、アルカリ金属または1/2アルカリ土類金属を意味する。) で表されるスルホキシド誘導体またはその塩の溶媒和結晶を加熱乾燥することを特徴とする、スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスの製造方法を提供する。





NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

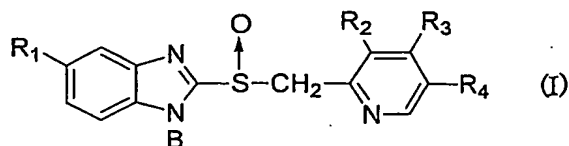
## スルホキシド誘導体またはその塩のアモルファスの製造方法

## 技術分野

本発明は、スルホキシド誘導体またはその塩の溶媒和結晶を加熱乾燥することにより、胃酸分泌抑制剤、抗潰瘍剤等の医薬として有用なスルホキシド誘導体またはその塩のアモルファスを効率的に製造する方法に関する。

## 背景技術

従来、式 (I) (式中、 $R_1$  は水素原子、メトキシ基またはジフルオロメトキシ基を、 $R_2$  はメチル基またはメトキシ基を、 $R_3$  は 3-メトキシプロポキシ基、メトキシ基または 2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基を、 $R_4$  は水素原子またはメチル基をそれぞれ意味し、B は水素原子、アルカリ金属または 1/2 アルカリ土類金属を意味する。) で表されるスルホキシド誘導体またはその塩の一つである 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩 (一般名: ラベプラゾール・ナトリウム塩) の製造においては、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (一般名: ラベプラゾール) を水酸化ナトリウム水溶液に溶解させた後、凍結乾燥するか (特許文献 1 参照)、または 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトン錯体を凍結乾燥することによりアモルファスとして得ていた (特許文献 2 参照)。



凍結乾燥によりアモルファスを得る方法は、不安定なタンパク系製剤や抗生剤等を中心に、医薬品を固体として得る手段として汎用されてきている。

しかし、1) 生産スケールが設備の容量または能力によって制限され、工業スケールで実施する場合には、大規模な凍結乾燥専用設備が必要とされること、2) 水分に不安定な医薬品の場合、凍結乾燥終了後にさらに別途水分除去のための乾燥工程が必須とされること等、時間、コストあるいは環境保護の面で大きな問題点があった。

また、凍結乾燥によって得られるアモルファスはその粒径を揃えることが困難であることが知られている。特にラベプラゾールのように潮解性があり、水分のコントロールが重要な化合物の場合には、粉碎と篩過の工程を採用することが困難であるという問題点があった。

[特許文献1]

米国特許第5 0 4 5 5 5 2号明細書

[特許文献2]

米国特許第6 1 8 0 6 5 2号明細書

#### 発明の開示

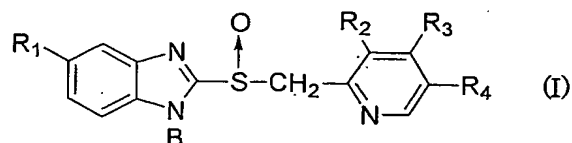
本発明は上記事情に鑑み、凍結乾燥法の抱える上記問題点を克服し、スルホキシド誘導体またはその塩(I)のアモルファスを工業スケールで効率的に製造する方法を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、スルホキシド誘導体またはその塩(I)の溶媒和結晶を、従来の常識を覆す高温加熱乾燥することにより、工業スケールで安定的に無色のスルホキシド誘導体またはその塩(I)のアモルファスを得ることに成功するとともに、さらに当該乾燥方法を用いるとスルホキシド誘導体またはその塩(I)のアモルファスの粒径が揃った状態で得られることも見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下の<1>~<32>を提供する。

<1> 下記式(I)(式中、 $R_1$ は水素原子、メトキシ基またはジフルオロメトキシ基を、 $R_2$ はメチル基またはメトキシ基を、 $R_3$ は3-メトキシプロポキシ基、メトキシ基または2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基を、 $R_4$ は水素原子またはメチル基をそれぞれ意味する。Bは水素原子、アルカリ金属または1/2アル

カリ土類金属を意味する。)で表されるスルホキシド誘導体またはその塩の溶媒和結晶を加熱乾燥することを特徴とする、スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスの製造方法



< 2 > スルホキシド誘導体またはその塩 (I) の溶媒和結晶を減圧下、加熱乾燥することを特徴とする、< 1 > 記載の製造方法。

< 3 > スルホキシド誘導体またはその塩 (I) の溶媒和結晶を、加湿ガスを用いて加熱乾燥することを特徴とする、< 1 > または < 2 > 記載の製造方法。

< 4 > スルホキシド誘導体またはその塩 (I) の溶媒和結晶を、不活性媒体中で加熱乾燥することを特徴とする、< 1 > 記載の製造方法。

< 5 > スルホキシド誘導体が 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたは 5-ジフルオロメトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールである、< 1 > ~ < 4 > のいずれかに記載の方法。

< 6 > 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトン錯体または 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトニトリル錯体を減圧下、加熱乾燥することを特徴とする、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアモルファスの製造方法。

< 7 > 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセト

ン錯体を減圧下、加熱乾燥することを特徴とする、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアモルファスの製造方法。

< 8 > 加熱温度が30℃から130℃の範囲である< 1 >～< 7 >のいずれかに記載の方法。

< 9 > 加熱温度が100℃から110℃の範囲である< 1 >～< 7 >のいずれかに記載の方法。

< 10 > スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスのレーザー回折法による粒度分布測定において、平均粒子径が50 μm以下であり、90%累積径が80 μm以下である< 1 >～< 9 >のいずれかに記載の方法。

< 11 > スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスのレーザー回折法による粒度分布測定において、平均粒子径が30 μm以下であり、90%累積径が50 μm以下である< 1 >～< 9 >のいずれかに記載の方法。

< 12 > スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスのレーザー回折法による粒度分布測定において、粒子径が1 μm以上75 μm以下の範囲内にあり、平均粒子径が5 μm以上30 μm以下であり、90%累積径が10 μm以上50 μm以下である< 1 >～< 9 >のいずれかに記載の方法。

< 13 > スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスのレーザー回折法による粒度分布測定において、粒子径が1 μm以上50 μm以下の範囲内にあり、平均粒子径が5 μm以上15 μm以下であり、90%累積径が10 μm以上25 μm以下である< 1 >～< 9 >のいずれかに記載の方法。

< 14 > スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスのレーザー回折法による粒度分布測定において、粒子径が1 μm以上75 μm以下の範囲内にある< 1 >～< 9 >のいずれかに記載の方法。

< 15 > スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスのレーザー回折法による粒度分布測定において、粒子径が1 μm以上50 μm以下の範囲内にある< 1 >～< 9 >及び< 14 >のいずれかに記載の方法。

< 16 > スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスのレーザー回折法による粒度分布測定において、平均粒子径が5 μm以上30 μm以下である

< 1 > ~ < 9 >、並びに< 1 4 >及び< 1 5 >のいずれかに記載の方法。

< 1 7 > スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスのレーザー回折法による粒度分布測定において、平均粒子径が  $5 \mu\text{m}$  以上  $15 \mu\text{m}$  以下である< 1 > ~ < 9 >、及び< 1 4 > ~ < 1 6 >のいずれかに記載の方法。

< 1 8 > スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスのレーザー回折法による粒度分布測定において、90%累積径が  $10 \mu\text{m}$  以上  $50 \mu\text{m}$  以下である< 1 > ~ < 9 >、及び< 1 4 > ~ < 1 7 >のいずれかに記載の方法。

< 1 9 > スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスのレーザー回折法による粒度分布測定において、90%累積径が  $10 \mu\text{m}$  以上  $25 \mu\text{m}$  以下である< 1 > ~ < 9 >、及び< 1 4 > ~ < 1 8 >のいずれかに記載の方法。

< 2 0 > 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトン錯体または2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトニトリル錯体を減圧下、加熱乾燥することにより製造することができる、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアモルファス。

< 2 1 > 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトン錯体または2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトニトリル錯体を減圧下、加熱乾燥することにより製造される、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアモルファス。

< 2 2 > 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトン錯体を減圧下、加熱乾燥することにより製造することができる、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアモルファス。

< 2 3 > 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトン錯体を減圧下、加熱乾燥することにより製造される、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアモルファス。

< 2 4 > レーザー回折法による粒度分布測定において、粒子径が1  $\mu$ m以上75  $\mu$ m以下の範囲内にあり、平均粒子径が5  $\mu$ m以上30  $\mu$ m以下であり、90%累積径が10  $\mu$ m以上50  $\mu$ m以下である、< 2 0 >~< 2 3 >のいずれかに記載のアモルファス。

< 2 5 > レーザー回折法による粒度分布測定において、粒子径が1  $\mu$ m以上50  $\mu$ m以下の範囲内にあり、平均粒子径が5  $\mu$ m以上15  $\mu$ m以下であり、90%累積径が10  $\mu$ m以上25  $\mu$ m以下である、< 2 0 >~< 2 3 >のいずれかに記載のアモルファス。

< 2 6 > レーザー回折法による粒度分布測定において、粒子径が1  $\mu$ m以上75  $\mu$ m以下の範囲内にある< 2 0 >~< 2 3 >のいずれかに記載のアモルファス。

< 2 7 > レーザー回折法による粒度分布測定において、粒子径が1  $\mu$ m以上50  $\mu$ m以下の範囲内にある< 2 0 >~< 2 3 >及び< 2 6 >のいずれかに記載のアモルファス。

< 2 8 > レーザー回折法による粒度分布測定において、平均粒子径が5  $\mu$ m以上30  $\mu$ m以下である< 2 0 >~< 2 3 >、並びに< 2 6 >及び< 2 7 >のいずれかに記載のアモルファス。

< 2 9 > レーザー回折法による粒度分布測定において、平均粒子径が5  $\mu$ m以上15  $\mu$ m以下である< 2 0 >~< 2 3 >、及び< 2 6 >~< 2 8 >のいずれかに記載のアモルファス。

< 3 0 > レーザー回折法による粒度分布測定において、90%累積径が10  $\mu$ m以上50  $\mu$ m以下である< 2 0 >~< 2 3 >、及び< 2 6 >~< 2 9 >のいずれかに記載のアモルファス。

< 3 1 > レーザー回折法による粒度分布測定において、90%累積径が10  $\mu$ m以上25  $\mu$ m以下である< 2 0 >~< 2 3 >、及び< 2 6 >~< 3 0 >のいずれ



れかに記載のアモルファス。

< 3 2 > 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトニトリル錯体。

#### 図面の簡単な説明

図1は、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体の粉末X線回折パターンを示す図である。

図2は、凍結乾燥品（参考例2）の粉末X線回折パターンを示す図である。

図3は、加熱乾燥品（実施例1）の粉末X線回折パターンを示す図である。

図4は、凍結乾燥品（参考例2）の粒度分布を示す図である。

図5は、加熱乾燥品（実施例3）の粒度分布を示す図である。

図6は、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体の熱分析の結果を示す図である。

図7は、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトニトリル錯体の<sup>1</sup>H-NMRチャートである。

図8は、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトニトリル錯体の粉末X線回折パターンを示す図である。

図9は、加熱乾燥品（実施例16）の粉末X線回折パターンを示す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

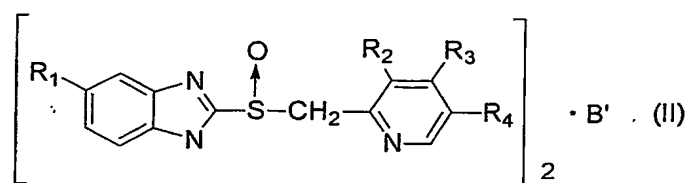
以下に本発明について詳述する。

本明細書において用いられる用語「アルカリ金属」とは、具体的には例えばナトリウム、カリウム、リチウム等を意味し、アルカリ土類金属とは、具体的には例えばカルシウム、マグネシウムを挙げることができる。好ましくはナトリウム

またはマグネシウムであり、より好ましくはナトリウムである。

本明細書において用いられる用語「アルカリ金属」とは、具体的には例えばナトリウム、カリウム、リチウム等を意味し、「アルカリ土類金属」とは、具体的には例えばカルシウム、マグネシウムを挙げることができる。好ましくはナトリウムまたはマグネシウムであり、より好ましくはナトリウムである。

なお、本明細書中の式 (I) において、B が「1/2 アルカリ土類金属」を意味する場合、該スルホキシド誘導体の塩は、以下の式 (II) で表される。



(式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$  および  $\text{R}_4$  は前記定義と同意義を意味する。 $\text{B}'$  はアルカリ土類金属を意味する。)

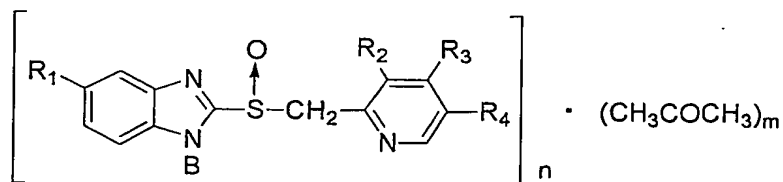
スルホキシド誘導体またはその塩 (I) は、より具体的には、例えば米国特許第 5045552 号明細書に記載されている 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (一般名; ラベプラゾール)、米国特許第 4628098 号明細書に記載されている 2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (一般名; ランソプラゾール)、米国特許第 4255431 号明細書に記載されている 5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (一般名; オメプラゾール) または米国特許第 4758579 号明細書に記載されている 5-ジフルオロメトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (一般名; パントプラゾール) 等、あるいはそれらの塩を挙げることができる。いずれの化合物も、それぞれの明細書記載の方法により製造することができる。

スルホキシド誘導体またはその塩 (I) の溶媒和結晶として、より具体的には、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチ

ルスルフィニル] - 1 H-ベンズイミダゾール、2 - [[4 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 3-メチルピリジン-2-イル] メチルスルフィニル] - 1 H-ベンズイミダゾール、5-メトキシ-2 - [(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル) メチルスルフィニル] - 1 H-ベンズイミダゾールもしくは5-ジフルオロメトキシ-2 - [(4, 5-ジメトキシ-2-ピリジル) メチルスルフィニル] - 1 H-ベンズイミダゾールのアセトン錯体（アセトン和結晶）、アセトニトリル錯体（アセトニトリル和結晶）もしくは酢酸エチル錯体（酢酸エチル和結晶）等、またはそれらの塩のアセトン錯体、アセトニトリル錯体もしくは酢酸エチル錯体等を挙げるることができる。好ましくは、2 - [[4 - (3-メトキシプロポキシ) - 3-メチルピリジン-2-イル] メチルスルフィニル] - 1 H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトン錯体および2 - [[4 - (3-メトキシプロポキシ) - 3-メチルピリジン-2-イル] メチルスルフィニル] - 1 H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトニトリル錯体であり、より好ましくは2 - [[4 - (3-メトキシプロポキシ) - 3-メチルピリジン-2-イル] メチルスルフィニル] - 1 H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトン錯体である。

スルホキシド誘導体またはその塩（I）の溶媒和結晶は、基本的にはスルホキシド誘導体またはその塩（I）を、溶媒と接触させるか、または溶媒に溶解させ、次いで結晶化させる等の処理をすることによって得ることができる。

なお、スルホキシド誘導体またはその塩（I）のアセトン錯体は、米国特許第6 1 8 0 6 5 2号明細書に開示されており、具体的には、下記式（式中、 $R_1$ は水素原子、メトキシ基またはジフルオロメトキシ基を、 $R_2$ はメチル基またはメトキシ基を、 $R_3$ は3-メトキシプロポキシ基、メトキシ基または2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基を、 $R_4$ は水素原子またはメチル基をそれぞれ意味し、 $m$ および $n$ は独立して1～4の実数を意味し、 $B$ は水素原子、アルカリ金属または1/2アルカリ土類金属を意味する。）で表され、同明細書記載の方法に従って製造することができる。



スルホキシド誘導体またはその塩（I）のアセトニトリル錯体は、スルホキシド誘導体またはその塩（I）をアセトニトリルに溶解し、静置の後析出した結晶を濾取し、乾燥することで製造することができる。

スルホキシド誘導体またはその塩（I）のアセトン錯体またはアセトニトリル錯体は、濾取した後、乾燥することなくアモルファスの製造工程に用いてもよい。

本明細書において用いられる用語「アモルファス」とは、非晶質の固体を意味する。

本明細書において用いられる用語「加湿ガス」とは、加湿空気または加湿窒素等、水分を含有しスルホキシド誘導体またはその塩（I）に対して不活性な気体を意味する。また、加湿ガスの湿度は、加湿ガスの温度が20℃から35℃の範囲である場合に、15%から60%の範囲、好ましくは30%から40%の範囲である。

本明細書において用いられる用語「不活性媒体」とは、スルホキシド誘導体またはその塩（I）に対して不活性な気体または液体を意味する。不活性な気体の具体例としては窒素ガス、アルゴンガス、乾燥空気等が挙げられる。不活性な液体は、1) スルホキシド誘導体またはその塩（I）を溶解せず、2) 沸点が約60℃以上であれば限定されないが、具体的には例えば1-ヘプタン、シクロヘキセン等の脂肪族炭化水素、トルエン等の芳香族炭化水素、エーテル類等が挙げられる。

続いて、本発明に係るスルホキシド誘導体またはその塩（I）の溶媒和結晶を加熱乾燥することによる、スルホキシド誘導体またはその塩（I）のアモルファスの製造方法について、具体的に述べる。

本発明においては、基本的にはスルホキシド誘導体またはその塩（I）の溶媒和結晶を振動真空乾燥機に入れ、熱媒を循環させながら加熱乾燥を行うことで、スルホキシド誘導体またはその塩（I）のアモルファスを製造することができる。

好ましくは減圧下において加熱乾燥を行う。

本発明に係る加熱乾燥は、加湿ガスを用いることでも行うことができる。具体的には、加熱振動させながら減圧し、それと同時にスルホキシド誘導体またはその塩（I）と接触するように加湿ガスを少しずつ流入させながら溶媒和結晶中の溶媒を除去することにより行う。加湿ガスを用いた乾燥では、粉体中の溶媒と水との置換により拡散移動を容易にし、蒸発を助長することで、溶媒を分離することができるので、加湿ガスを用いると加熱温度と減圧度を下げることができるという利点がある。

本発明に係る加熱乾燥は、不活性媒体中でも行うことができる。不活性媒体として不活性な気体を用いる場合、具体的には加熱と同時にスルホキシド誘導体またはその塩（I）と接触するように不活性な気体を少しずつ流入させることにより行う。不活性媒体として不活性な液体を用いる場合、具体的にはスルホキシド誘導体またはその塩（I）を不活性な液体中に懸濁、分散させ、熱伝導性が良好な条件で加熱することにより行う。

加熱温度は限定されないが、通常は30℃から130℃の範囲、好ましくは60℃から120℃の範囲、より好ましくは100℃から110℃の範囲で加熱乾燥を行うことができる。また、乾燥時間は乾燥装置、加熱温度、減圧度、スケール等に依存するが、通常は1時間から160時間の範囲、好ましくは3時間から30時間の範囲で加熱乾燥を行うことができる。

レーザー回折法による粒度分布測定は、例えば「Microtrac X100」（Leeds and Northrup製）を用いて行うことができる。本測定方法によって、前記加熱乾燥を行うことにより製造されるスルホキシド誘導体またはその塩（I）のアモルファスの粒度分布測定を行った場合、スルホキシド誘導体またはその塩（I）のアモルファスの平均粒子径は50  $\mu\text{m}$ 以下、好ましくは30  $\mu\text{m}$ 以下であり、90%累積径は80  $\mu\text{m}$ 以下、好ましくは50  $\mu\text{m}$ 以下である。

また、レーザー回折法による粒度分布測定方法によって、前記加熱乾燥を行うことにより製造されるスルホキシド誘導体またはその塩（I）のアモルファスの粒度分布測定を行った場合、スルホキシド誘導体またはその塩（I）のアモルフ

アスの粒子径が  $1\ \mu\text{m}$  以上  $75\ \mu\text{m}$  以下の範囲内にあり、平均粒子径が  $5\ \mu\text{m}$  以上  $30\ \mu\text{m}$  以下であり、 $90\%$  累積径が  $10\ \mu\text{m}$  以上  $50\ \mu\text{m}$  以下である。好ましくは、アモルファスの粒子径が  $1\ \mu\text{m}$  以上  $50\ \mu\text{m}$  以下の範囲内にあり、平均粒子径が  $5\ \mu\text{m}$  以上  $15\ \mu\text{m}$  以下であり、 $90\%$  累積径が  $10\ \mu\text{m}$  以上  $25\ \mu\text{m}$  以下とすることができる。上記の範囲の粒子を得ることにより、粒径を揃える工程を削減することができる。また、比較的粒径の小さい粒子は一般に比表面積を小さく抑えることができるため、水分に対する安定性が向上した粒子を得ることができる。

#### [実施例]

続いて本発明を具体的に説明するため、以下に実施例を掲げるが、本発明がこれらに限定されないことは言うまでもない。

#### 純度測定 HPLC 条件

固定相 : YMC-Pack Pro C18 AS-303 (4.6mm I.D. X250mm,  $5\ \mu\text{m}$ )

移動相 : MeOH/H<sub>2</sub>O/AcONH<sub>4</sub>=550mL/450mL/2g

流速 : 1.0mL/分

温度 : 35°C

検出器 : UV 290nm

#### 粉末 X 線回折パターンの測定条件

X 線 : Cu

フィルタ : 使用しない

電圧 : 40kV

電流 : 20mA

カウンタモノクロメータ : 湾曲結晶モノクロメータ

発散スリット : 1 deg

散乱スリット : 1 deg

受光スリット : 0.15mm

スキャンスピード : 2 deg/分

走査範囲 : 5~40

参考例 1 : 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスル

フィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体の製造

米国特許第 6 1 8 0 6 5 2 号明細書(実施例 7)に記載の方法に従って合成した。

参考例 2 : 凍結乾燥による 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスの製造

米国特許第 5 0 4 5 5 5 2 号明細書(実施例 3 3)に記載の方法に従って合成した。

実施例 1 : 110℃/減圧乾燥による 6kg スケールの 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスの製造

振動真空乾燥機(中央化工機製、VH-25 型)に 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体(6kg:アセトン 26%含有品:12.35mol)をとり、110℃に加熱した熱媒(80%エチレングリコール/水)を循環し振動真空加熱を行った。加熱 1 時間 15 分で乾燥機のジャケット温度が 104℃に達した(品温 83℃)。5 時間後に(ジャケット温度 109℃、品温 107℃、真空度 0.2pKa)乾燥を終了し、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファス(4.66kg、アセトン 260ppm、HPLC 純度 99.6%)が得られた。得られたアモルファスの粉末 X 線回折パターンは凍結乾燥品と一致した。

実施例 2 : 105℃/減圧乾燥による 6kg スケールの 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスの製造

振動真空乾燥機(中央化工機製、VH-25 型)に 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体(6kg:アセトン 26%含有品:12.35mol)をとり、105℃に加熱した熱媒(80%エチレングリコール/水)を循環し振動真空加熱を行った。加熱 2 時間で乾燥機のジャケット温度が 103℃に達した(品温 75℃、真空度 0.2pKa)。7 時間後に乾燥を終了し、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イ

ル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファス (4.57kg、アセトン 280ppm、HPLC 純度 99.6%) が得られた。得られたアモルファスの粉末X線回折パターンは凍結乾燥品と一致した。

実施例 3 : 100℃/減圧乾燥による 6kg スケールの 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスの製造

振動真空乾燥機(中央化工機製、VH-25 型)に 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体(6kg:アセトン 26%含有品:12.35mol)をとり、60℃に加熱した熱媒(80%エチレングリコール/水)を循環し3時間振動真空加熱を行った。次いで、100℃に加熱した(80%エチレングリコール/水)熱媒を循環し振動真空加熱を行った。加熱1時間40分で乾燥機のジャケット温度が88℃に達した(品温69℃、真空度0.2pKa)。14時間後に乾燥を終了し、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファス(4.54kg、アセトン 290ppm、HPLC 純度 99.6%)が得られた。得られたアモルファスの粉末X線回折パターンは凍結乾燥品と一致した。

実施例 4 : 120℃/減圧乾燥による 50g スケールの 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスの製造

300mL のナスフラスコに 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体(50g:アセトン 12%含有品:122mmol)をとり、60℃に加熱した油浴中で間欠回転しながら evaporator により真空ポンプで減圧しながら2時間減圧加熱乾燥を行った。次いで120℃に加熱した油浴中で間欠回転しながら evaporator により減圧加熱乾燥を行った(真空度0.2pKa)。1時間後に乾燥を終了し、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファス(アセトン 80ppm、HPLC 純度 99.6%)が得られた。得られたアモルファスの粉末X線回折パターンは凍結乾燥品と一致した。

実施例 5 : 115℃/減圧乾燥による 50g スケールの 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ



シ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスの製造

300mL のナスフラスコに 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体(50g:アセトン 12%含有品:122mmol)をとり、60℃に加熱した油浴中で間欠回転しながら evaporator により真空ポンプで減圧しながら 2 時間減圧加熱乾燥を行った。次いで 115℃に加熱した油浴中で間欠回転しながら evaporator により減圧加熱乾燥を行った(真空度 0.2pKa)。加熱 2 時間後に乾燥を終了し、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファス(アセトン 240ppm、HPLC 純度 99.6%)が得られた。得られたアモルファスの粉末 X 線回折パターンは凍結乾燥品と一致した。

実施例 6 : 105℃/減圧乾燥による 50g スケールの 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスの製造

300mL のナスフラスコに 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体(50g:アセトン 10%含有品:125mmol)をとり、60℃に加熱した油浴中で間欠回転しながら evaporator により真空ポンプで減圧しながら 2 時間減圧加熱乾燥を行った。次いで 105℃に加熱した油浴中で間欠回転しながら evaporator により減圧加熱乾燥を行った(品温 100℃、真空度 0.2pKa)。加熱 5 時間後に乾燥を終了し、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファス(アセトン 190ppm、HPLC 純度 99.6%)が得られた。得られたアモルファスの粉末 X 線回折パターンは凍結乾燥品と一致した。

実施例 7 : 82℃/減圧乾燥による 1kg スケールの 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスの製造

振動真空乾燥機(中央化工機製、VU-15 型)に 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-

メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体(1kg:アセトン 10%含有品:2.5mol)をとり、82℃に加熱した熱水を循環し振動真空加熱を行った(真空度<0.2pKa)。137時間後に乾燥を終了し、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファス(アセトン 1870ppm)が得られた。

実施例 8 : 80℃/減圧乾燥による 15g スケールの 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスの製造

棚式真空乾燥機に 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体(15g:アセトン 10%含有品:38mmol)をとり、80℃で減圧乾燥を行った(真空度<0.2pKa)。加熱 15 時間後に乾燥を終了し、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファス(13g、アセトン 130ppm、HPLC 純度 99.6%)が得られた。得られたアモルファスの粉末X線回折パターンは凍結乾燥品と一致した。

実施例 9 : 105℃/減圧乾燥による 12kg スケールの 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスの製造

振動真空乾燥機(中央化工機製、VH-25 型)に 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体(11.5kg:17%アセトン含有品:25.0mol)をとり、105℃に加熱した(80%エチレングリコール/水)熱媒を循環し振動真空加熱を行った(真空度 0.2pKa)。ジャケットの温度が 100℃以上になってから 15 時間後に乾燥を終了し、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファス(9.4kg、アセトン 130ppm、HPLC 純度 99.3%)が得られた。得られたアモルファスの粉末X線回折パターンは凍結乾燥品と一致した。

実施例 10 : 60℃/加湿減圧乾燥による 10kg スケールの 2-[[4-(3-メトキシプロ

ポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスの製造

振動真空乾燥機(中央化工機製、VU-15 型)に 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体(10.2kg:約 24%アセトン含有品:26.7mol)をとり、30℃で 1hr、次いで 40℃で 1hr、次いで 50℃で 0.5hr 熱水を循環し振動真空乾燥を行った。次いで 60℃に加熱した熱水を循環し、窒素ガスを少しずつ流入させて減圧度を 13mmHg に調整し、更に 67hr 乾燥を行った。次いで大気(室温 22~27℃、湿度 16~60%、空気流入量 10~13m<sup>3</sup>/hr)を少しずつ流入させながら(13mmHg)更に 60℃で 84hr 乾燥を行った。152 時間後に乾燥を終了し、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファス(アセトン 340ppm)が得られた。

実施例 1 1 : 60℃/加湿減圧乾燥による 9kg スケールの 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスの製造

振動真空乾燥機(中央化工機製、VU-15 型)に 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体(9.1kg:約 20%アセトン含有品:19.1mol)をとり、20℃で 2hr、次いで 30℃に加熱した熱水を循環し、大気(室温 26~32℃、湿度 30~40%、空気流入量 10~13m<sup>3</sup>/hr)を少しずつ流入させながら(650mmHg)67hr 乾燥を行った。更に、リークを止め 48hr 減圧乾燥を行った(30℃で 24hr、次いで 50℃で 24hr)。2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファス(2.1kg、アセトン 600ppm、HPLC 純度 99.8%)が得られた。

実施例 1 2 : 60℃/加湿減圧乾燥による 3kg スケールの 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスの製造

振動真空乾燥機(中央化工機製、VU-15 型)に 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウ

ム塩・アセトン錯体(2.5kg:約 24%アセトン含有品:6.6mol)をとり、60℃に加熱した熱水を循環し、大気(室温 27~32℃、湿度 30~40%、空気流入量 0.68~1.25L/min)を少しずつ流入させながら(4mmHg)92hr 乾燥を行った。2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファス(2.0kg、アセトン 1600ppm)が得られた。

実施例 13: 30℃/加湿条件下の減圧乾燥による 3kg スケールの 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスの製造

振動真空乾燥機(中央化工機製、VUA-20 型)に 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体(2.5kg:約 15%アセトン含有品:5.5mol)をとり、30℃に加熱した熱水を循環し、加湿室素を少しずつ流入させて減圧度を 13mmHg に調整し、21hr 乾燥を行った(室温 30℃、湿度 40%、加湿室素流入量 207m<sup>3</sup>/hr)。2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファス(アセトン 510ppm)が得られた。

実施例 14: 50℃/加湿送風乾燥による 10g スケールの 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスの製造

箱型送風乾燥機に 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体(10g:約 12%アセトン含有品:23mmol)をシャーレにとり、乾燥機の温度を 50℃に設定し、48 時間送風乾燥を行った(室内の湿度 50%)。2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファス(9.0g、アセトン 40ppm、HPLC 純度 99.8%)が得られた。得られたアモルファスの粉末 X 線回折パターンは凍結乾燥品と一致した。

図 1 に 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体の粉末 X 線回折パターンを、図 2 に凍結乾燥品(参考例 2)の粉末 X 線回折パターンを、図 3 に

加熱乾燥品（実施例 1）の粉末 X 線回折パターンをそれぞれ示す。

実施例 1 5 : 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトニトリル錯体の製造

2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩 10.0g をアセトニトリル 20ml に溶解した後、22°C にて 18 時間静置した。析出した結晶を濾取した後、アセトニトリル 30ml で洗浄し、2 時間減圧乾燥して無色の 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトニトリル錯体 9.1g を得た（アセトニトリル 8.4%）。得られたアセトニトリル錯体の粉末 X 線回折パターンは結晶構造を示した。なお、図 7 にアセトニトリル錯体の  $^1\text{H}$ -NMR チャートを、図 8 にアセトニトリル錯体の粉末 X 線回折パターンを、表 1 にアセトニトリル錯体の粉末 X 線回折パターンにおける回折角度と相対強度をそれぞれ示す。

$^1\text{H}$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  : 1.97 (quintet,  $J=6\text{Hz}$ , 2H) 2.17 (s, 3H) 3.24 (s, 3H) 3.48 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H) 4.09 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H) 4.39 (d,  $J=13\text{Hz}$ , 1H) 4.76 (d,  $J=13\text{Hz}$ , 1H) 6.85 (m, 2H) 6.92 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 1H) 7.44 (m, 2H) 8.27 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 1H)

表 1.

回折角度( $2\theta, ^\circ$ )	相対強度( $I/I_0$ )
6.74	89
7.76	51
8.08	74
9.98	22
10.36	32
10.48	29
14.74	35
14.80	37
15.80	43
15.90	45
16.76	97
17.98	100
18.30	55
18.60	29
19.46	23
19.80	35
19.86	38
21.16	57
22.48	27
23.08	41
23.44	43
23.84	45
24.24	50
26.28	31
26.62	25
27.86	27
28.20	25
28.96	25
29.12	25

実施例 16 : 105°C/減圧乾燥による 5g スケールの 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスの製造

棚式真空乾燥機に 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトニトリル錯体(10g、約 8.4%アセトニトリル含有品 38mmol)をとり、真空ポンプで減圧しながら 105°Cで減圧乾燥を行った(真空度 0.2pKa)。加熱 5 時間後に乾燥を終了した。2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニ

ル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファス(4g、アセトニトリル 4ppm、HPLC 純度 99.7%)が得られた。得られたアモルファスの粉末X線回折パターンは凍結乾燥品と一致した。なお、図9に加熱乾燥品(実施例16)の粉末X線回折パターンをそれぞれ示す。

#### 粒度分布の測定

凍結乾燥(参考例2)、加熱乾燥(実施例3)それぞれの方法によって得られた2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスについて、「Microtrac X100」(Leeds and Northrup製)を用いて粒度分布を測定した。凍結乾燥品の結果を図4に、加熱乾燥品の結果を図5に示す。

凍結乾燥品は幅広い粒度分布を示すのに対し、加熱乾燥品はシャープな粒度分布を示し、加熱乾燥によって均一性の高いアモルファスを得ることができた。

#### 比表面積の測定

凍結乾燥(参考例2)、加熱乾燥(実施例3)それぞれの方法によって得られた2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アモルファスについて、高精度全自動ガス吸着装置「BELSORP 36」(日本ベル製)を用いて50℃で真空脱気の後、液体窒素温度(77K)で窒素の吸着等温線を測定した。この等温線をBET法で解析して比表面積を求めた。以下の表2に、凍結乾燥品と加熱乾燥品の比表面積と粒度分布の測定で算出された90%累積径を示す。

表2.

	比表面積		90%累積径( $\mu\text{m}$ )
	$\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	相対比	
凍結乾燥品	2.3	1.00	192.3
加熱乾燥品	1.6	0.70	18.0

凍結乾燥品と比較して、加熱乾燥品は粒径が小さく、比表面積も小さいことが明らかとなった。従って、凍結乾燥品と比較して、加熱乾燥品は水分に対する安定性により優れているものと考えられる。

### 熱分析の測定

2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体について、熱分析 (TG-DTA) を、下記条件にて行った。

リファレンス :  $\text{Al}_2\text{O}_3$

スキャンスピード :  $2^\circ\text{C}/\text{min}$

上限温度 :  $120^\circ\text{C}$

下限温度 :  $20^\circ\text{C}$

熱分析の結果を図6に示す。

測定結果より、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩・アセトン錯体は  $65.7^\circ\text{C}$  以上から重量の減少が始まり、 $76.7^\circ\text{C}$  以上から効率的なアセトンの減少が始まることが明らかとなった。

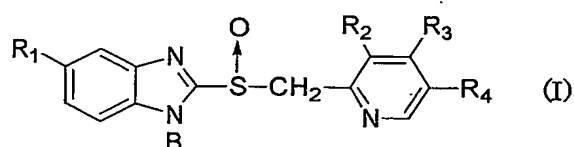
### 産業上の利用可能性

本発明に係る加熱乾燥方法を用いることにより、スルホキシド誘導体またはその塩 (I) の溶媒和結晶から、工業スケールで安定的にスルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスを得ることができるようになった。さらに、本発明の乾燥方法を用いることでスルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスの粒径が揃った状態で得られることも可能となった。したがって、本発明の乾燥方法は、従来の凍結乾燥法に比較して工程短縮と同時に、時間とエネルギーを含むコストの大幅な削減につながり、また、地球環境保護の観点からも好ましいものと考えられる。



## 請 求 の 範 囲

1. 下記式 (I) (式中、 $R_1$ は水素原子、メトキシ基またはジフルオロメトキシ基を、 $R_2$ はメチル基またはメトキシ基を、 $R_3$ は3-メトキシプロポキシ基、メトキシ基または2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基を、 $R_4$ は水素原子またはメチル基をそれぞれ意味し、Bは水素原子、アルカリ金属または1/2アルカリ土類金属を意味する。)で表されるスルホキシド誘導体またはその塩の溶媒和結晶を加熱乾燥することを特徴とする、スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスの製造方法:



2. スルホキシド誘導体またはその塩 (I) の溶媒和結晶を減圧下、加熱乾燥する請求項1記載の方法。
3. スルホキシド誘導体またはその塩 (I) の溶媒和結晶を、加湿ガスを用いて加熱乾燥する請求項1または2記載の方法。
4. スルホキシド誘導体またはその塩 (I) の溶媒和結晶を、不活性媒体中で加熱乾燥する請求項1記載の方法。
5. スルホキシド誘導体が2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたは5-ジフルオロメトキシ-2-[(4, 5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールである、請求項1~4いずれか1項記載の方法。
6. 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトン錯体または2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イ

ル] メチルスルフィニル] - 1 H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトニトリル錯体を減圧下、加熱乾燥することを特徴とする、2 - [[4 - (3 - メトキシプロポキシ) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル] メチルスルフィニル] - 1 H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアモルファスの製造方法。

7. 2 - [[4 - (3 - メトキシプロポキシ) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル] メチルスルフィニル] - 1 H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトン錯体を減圧下、加熱乾燥することを特徴とする、2 - [[4 - (3 - メトキシプロポキシ) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル] メチルスルフィニル] - 1 H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアモルファスの製造方法。

8. 加熱温度が 30℃ から 130℃ の範囲である請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の方法。

9. 加熱温度が 100℃ から 110℃ の範囲である請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の方法。

10. スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスのレーザー回折法による粒度分布測定において、平均粒子径が 50  $\mu\text{m}$  以下であり、90% 累積径が 80  $\mu\text{m}$  以下である請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の方法。

11. スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスのレーザー回折法による粒度分布測定において、平均粒子径が 30  $\mu\text{m}$  以下であり、90% 累積径が 50  $\mu\text{m}$  以下である請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の方法。

12. スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスのレーザー回折法による粒度分布測定において、粒子径が 1  $\mu\text{m}$  以上 75  $\mu\text{m}$  以下の範囲内にあり、平均粒子径が 5  $\mu\text{m}$  以上 30  $\mu\text{m}$  以下であり、90% 累積径が 10  $\mu\text{m}$  以上 50  $\mu\text{m}$  以下である請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の方法。

13. スルホキシド誘導体またはその塩 (I) のアモルファスのレーザー回折法による粒度分布測定において、粒子径が 1  $\mu\text{m}$  以上 50  $\mu\text{m}$  以下の範囲内にあり、平均粒子径が 5  $\mu\text{m}$  以上 15  $\mu\text{m}$  以下であり、90% 累積径が 10  $\mu\text{m}$  以上 25  $\mu\text{m}$  以下である請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の方法。

14. 2 - [[4 - (3 - メトキシプロポキシ) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル] メチルスルフィニル] - 1 H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセト

ン錯体または 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトニトリル錯体を減圧下、加熱乾燥することにより製造することができる、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアモルファス。

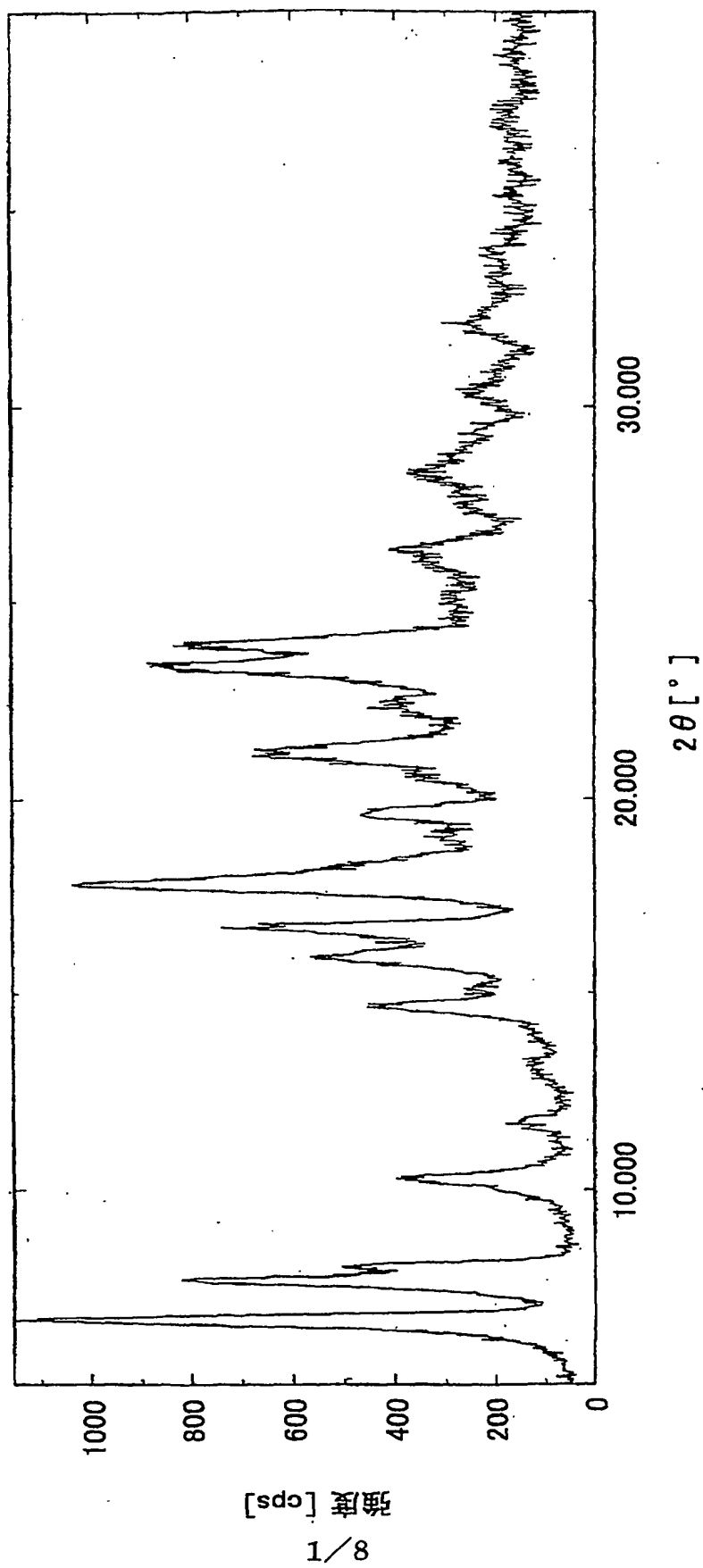
15. 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトン錯体を減圧下、加熱乾燥することにより製造することができる、2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアモルファス。

16. レーザー回折法による粒度分布測定において、粒子径が 1  $\mu\text{m}$  以上 75  $\mu\text{m}$  以下の範囲内にあり、平均粒子径が 5  $\mu\text{m}$  以上 30  $\mu\text{m}$  以下であり、90% 累積径が 10  $\mu\text{m}$  以上 50  $\mu\text{m}$  以下である、請求項 14 または 15 記載のアモルファス。

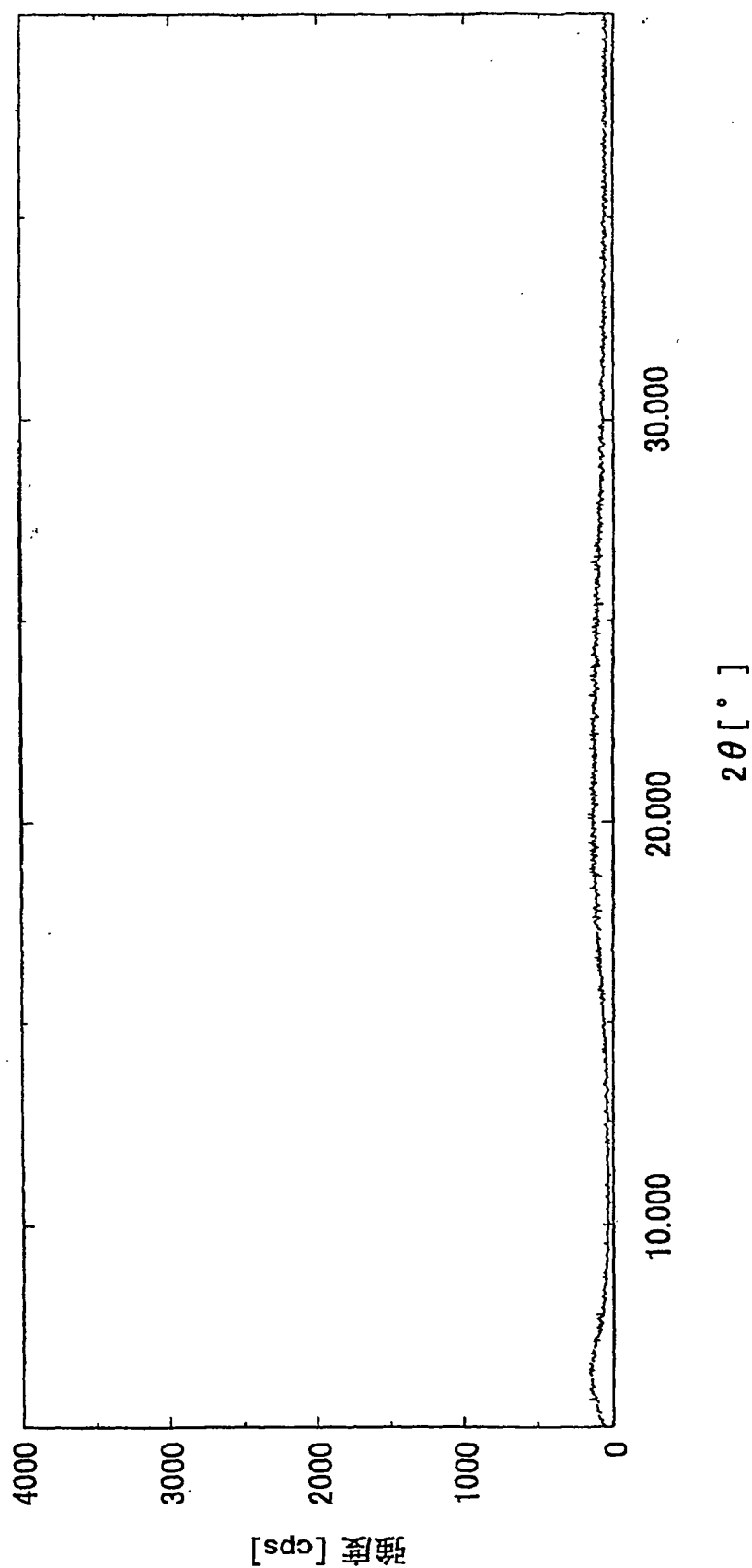
17. レーザー回折法による粒度分布測定において、粒子径が 1  $\mu\text{m}$  以上 50  $\mu\text{m}$  以下の範囲内にあり、平均粒子径が 5  $\mu\text{m}$  以上 15  $\mu\text{m}$  以下であり、90% 累積径が 10  $\mu\text{m}$  以上 25  $\mu\text{m}$  以下である、請求項 14 または 15 記載のアモルファス。

18. 2-[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩のアセトニトリル錯体。

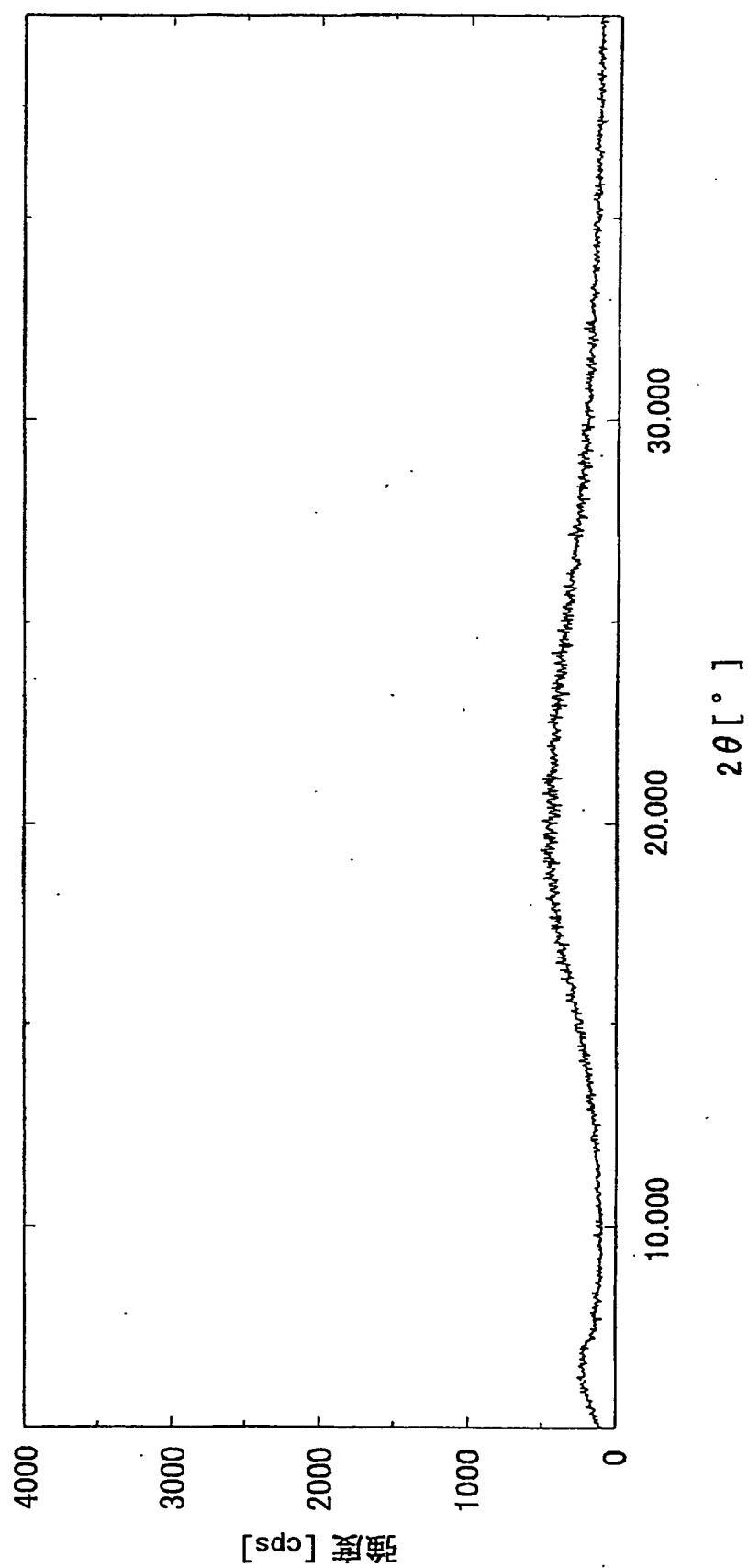
第 1 図



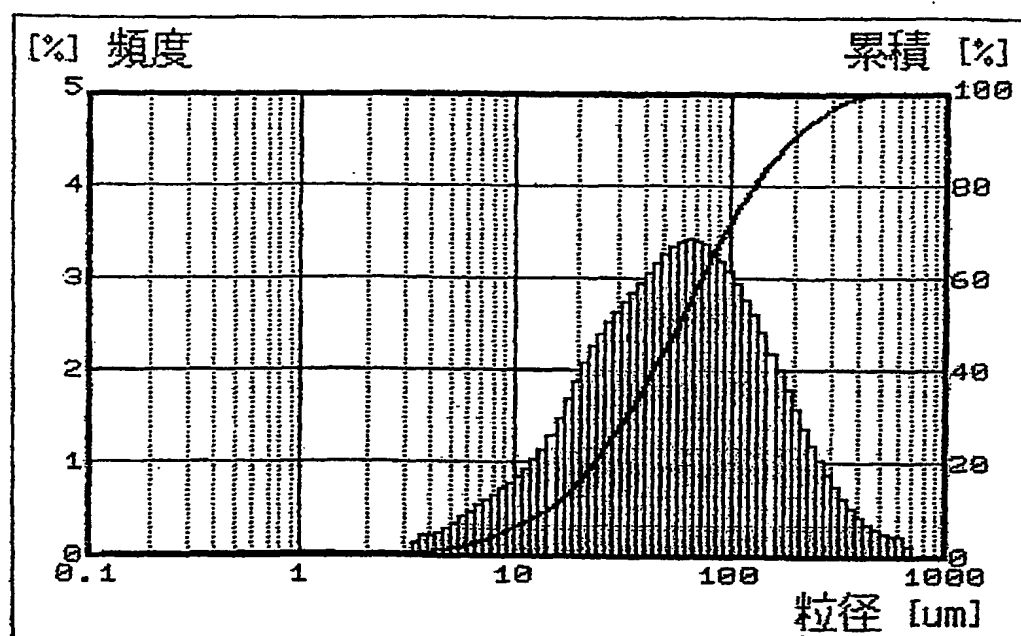
第 2 図



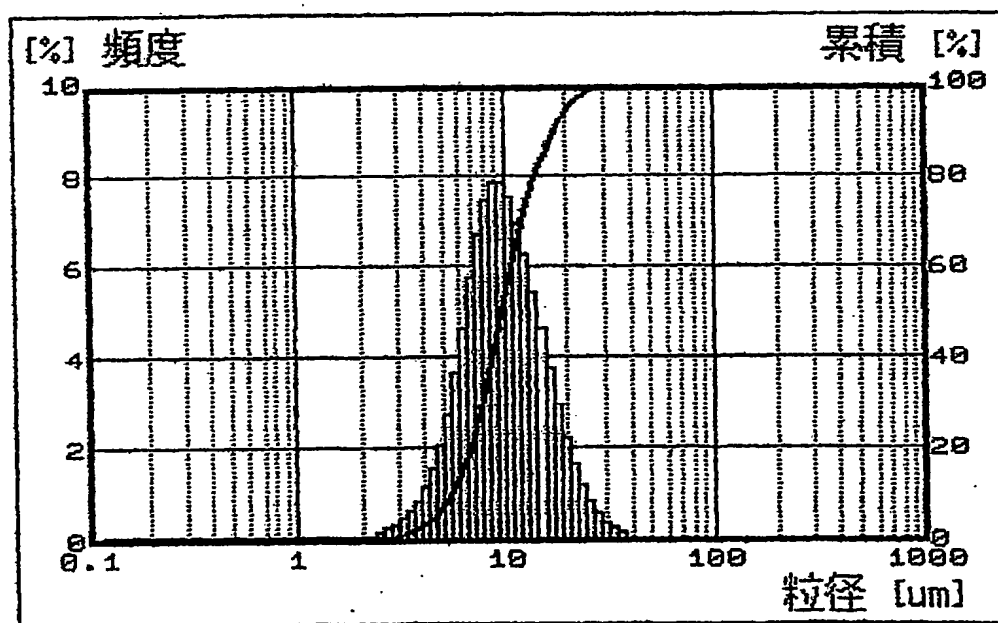
第 3 図



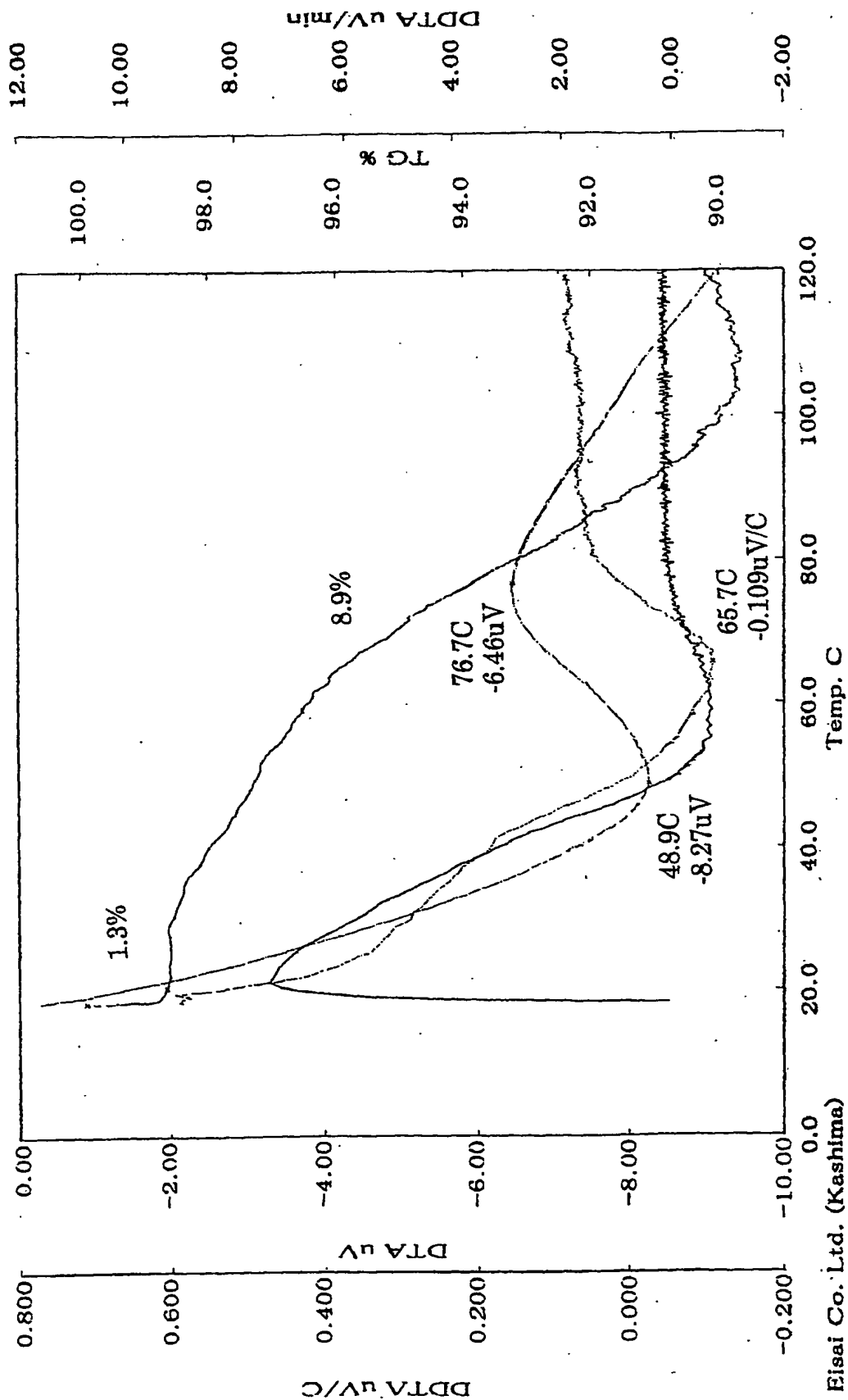
第 4 図



第 5 図



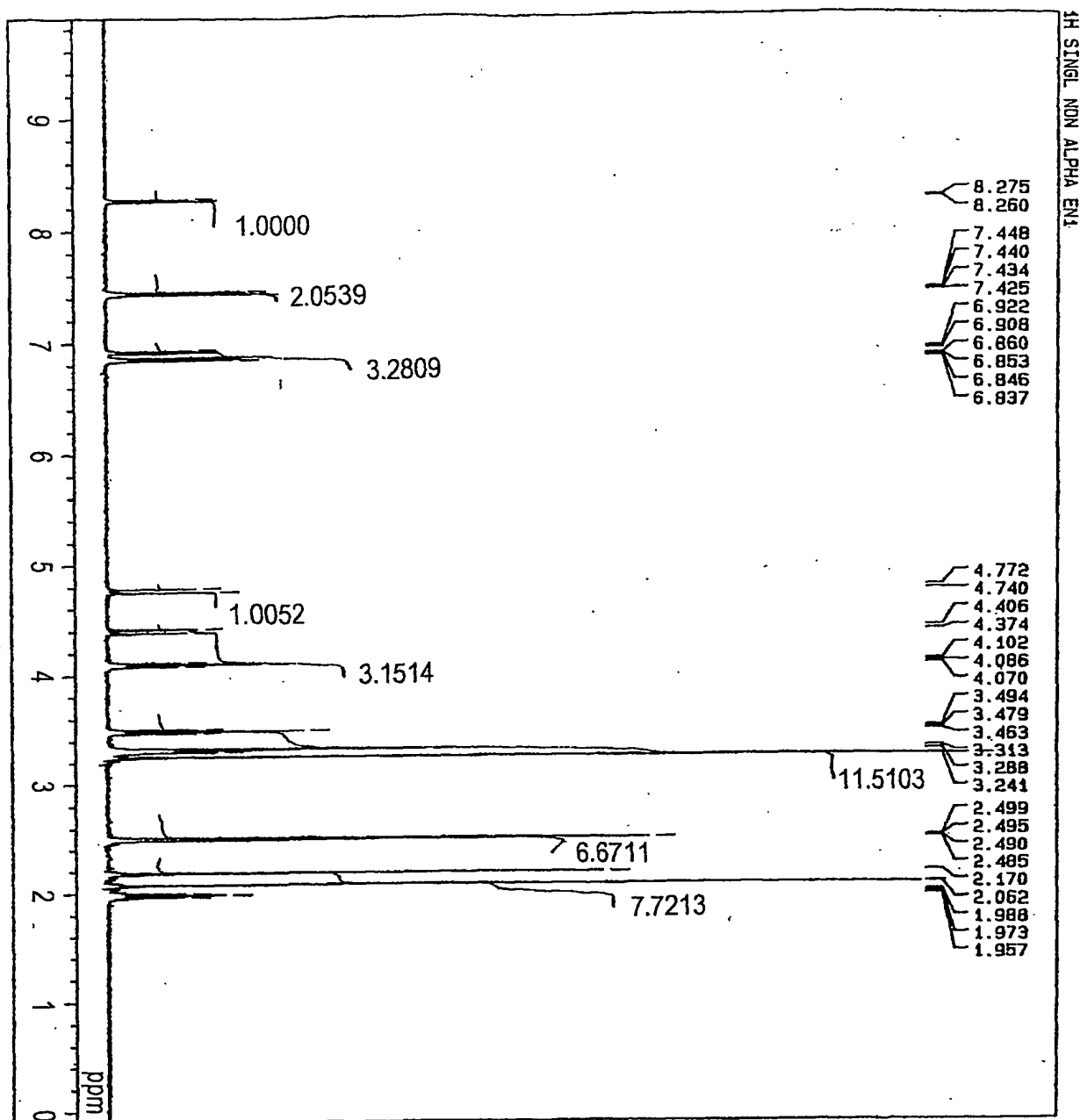
第 6 図



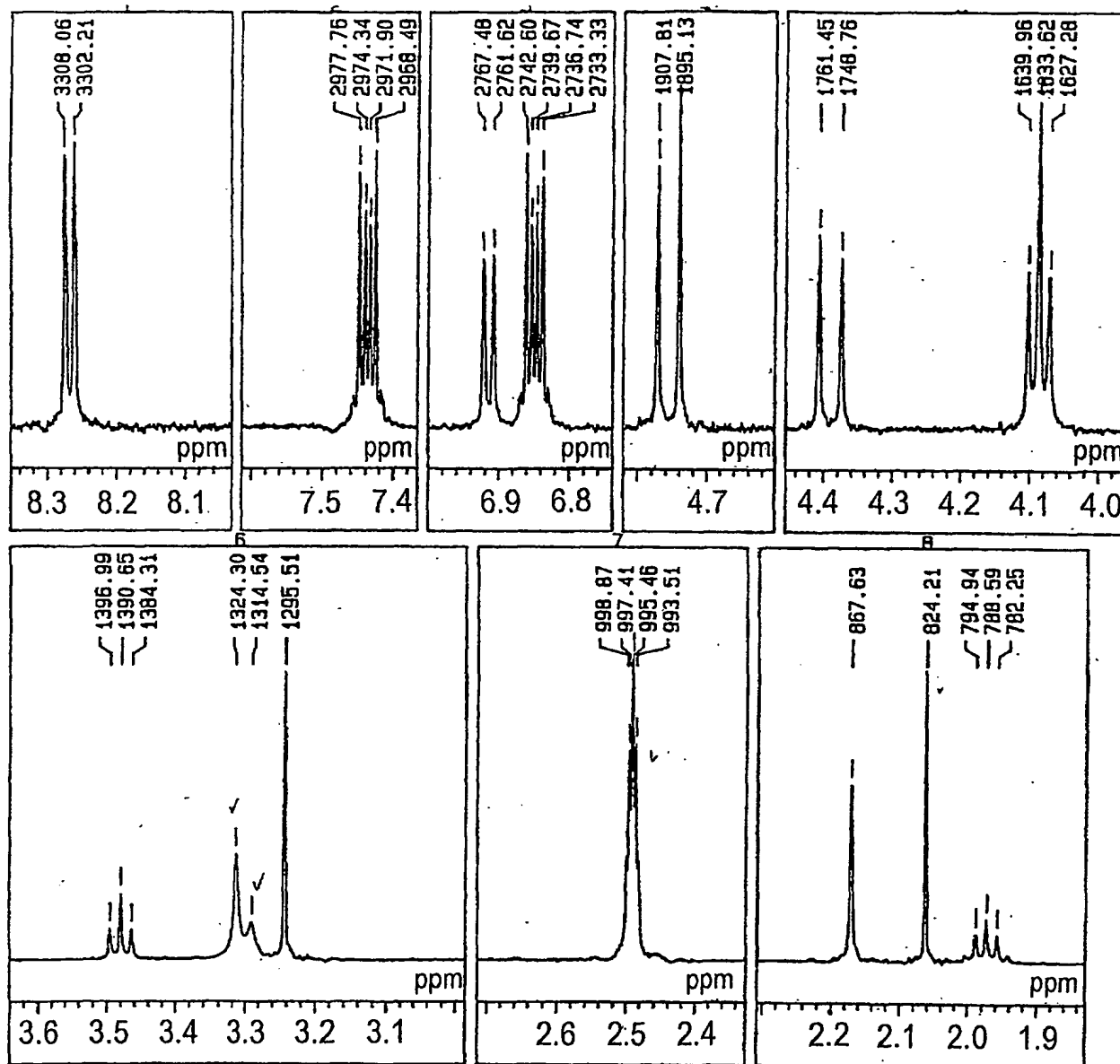
Eisai Co., Ltd. (Kashima)



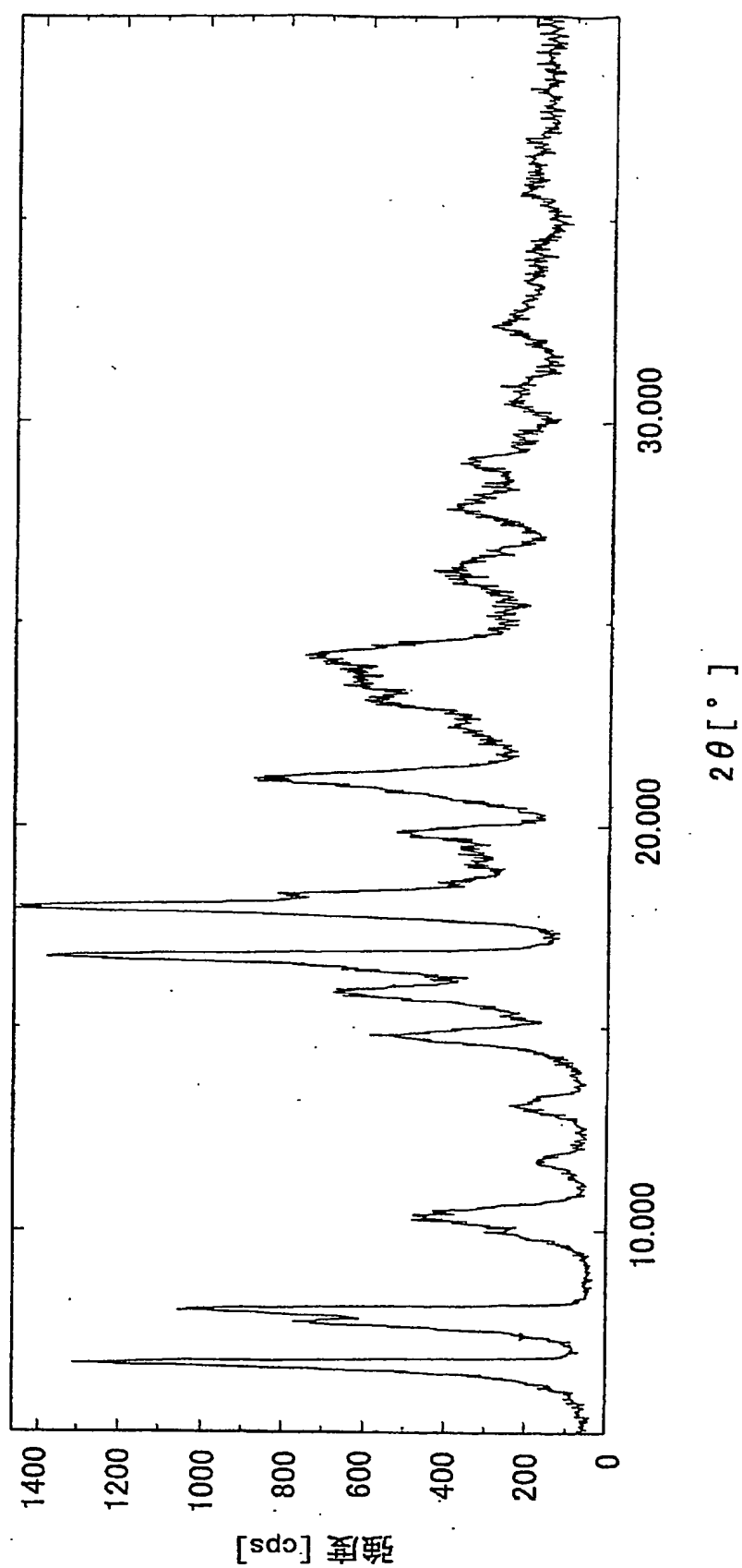
## 第 7 図



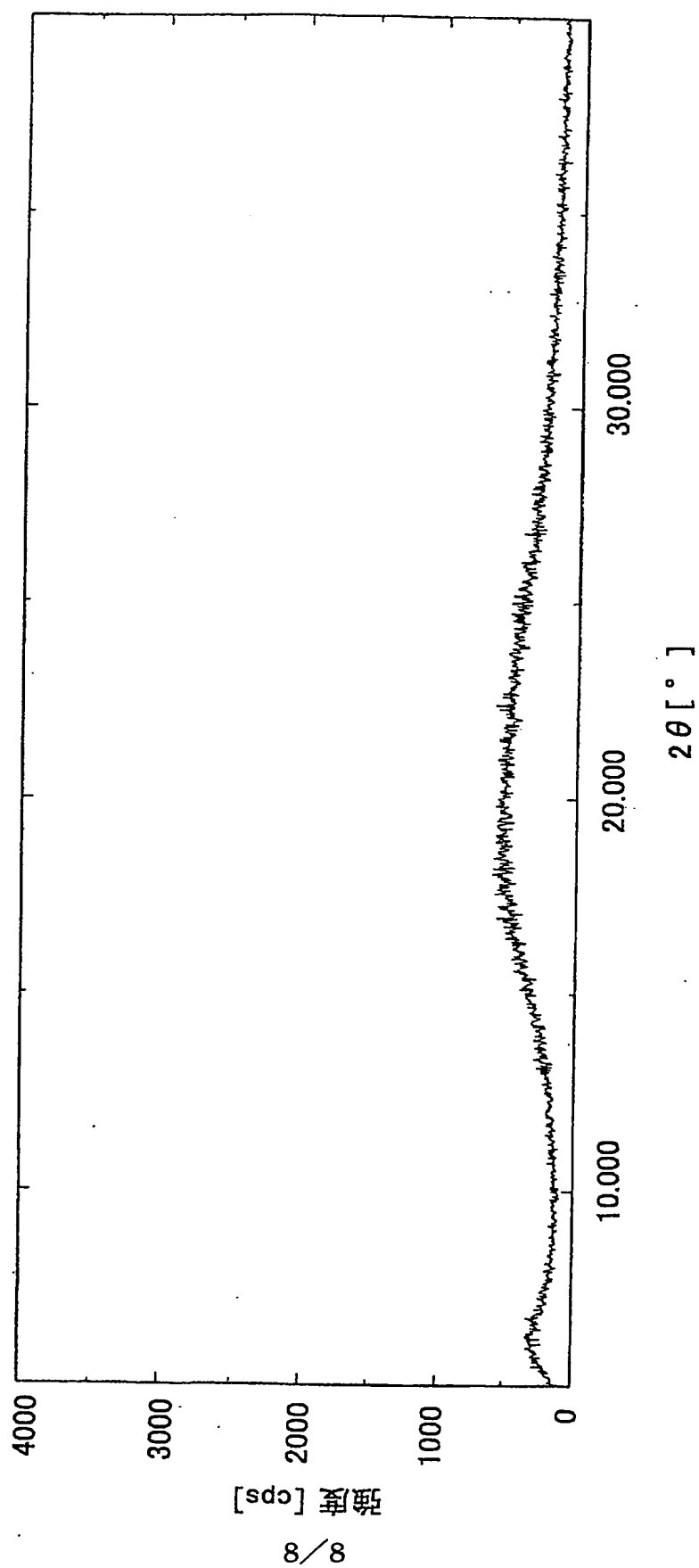
## 第 7 図の続き



第 8 図



第 9 図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003525

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/4439, A61P1/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/4439, A61P1/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-143659 A (Eisai Co., Ltd.), 26 May, 2000 (26.05.00), Claim 1 & CA 2289409 A1 & CN 1256275 A & EP 1000943 A1 & KR 2000035477 A & US 6180652 B1	1-18
Y	JP 2002-114779 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 April, 2002 (16.04.02), Par. No. [0102]; example 4 & AU 200176721 A & EP 1306375 A1 & US 2003/181487 A1 & WO 02/12225 A1	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 May, 2004 (26.05.04)Date of mailing of the international search report  
15 June, 2004 (15.06.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003525

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 59-167587 A (Aktiebolaget Hassle), 21 September, 1984 (21.09.84), Page 5, lower right column, line 9 to page 6, upper right column, line 12 & AU 8425257 A & CA 1264751 A & DK 8400995 A & EP 124495 A1 & FI 8400851 A & GB 2137616 A & HU 33798 T & IL 70985 A & NO 8400772 A & PT 78191 A & US 1314953 A & US 4738974 A	1-17
Y	JP 08-176113 A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 July, 1996 (09.07.96), Par. Nos. [0023], [0241], [0242] (Family: none)	18
A	JP 01-006270 A (Eisai Co., Ltd.), 10 January, 1989 (10.01.89), Full text & AU 8781138 A & CA 1265138 A & CN 8707771 A & DK 8705758 A & EP 268956 A1 & ES 2061471 T3 & FI 8704709 A & HU 45524 T & NO 8704477 A & NZ 222488 A & US 5045552 A	1-18
A	JP 2001-122783 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 08 May, 2001 (08.05.01), Par. No. [0020]; example 1 & AU 200052478 A & BR 200011674 A & CN 1355798 A & EP 1129088 A2 & KR 2001052467 A & NO 200106087 A & NZ 515702 A & US 2003/045724 A1 & WO 00/78745 A2	18
A	JP 2001-507025 A (Astra AB.), 29 May, 2001 (29.05.01), Claim 10 & AU 9855026 A & BR 9714059 A & CN 1241183 A & CZ 9902202 A3 & EP 946547 A1 & ES 2194231 T3 & KR 2000069595 A & NO 9903068 A & NZ 336024 A & RU 2184734 C2 & SE 9604793 A & US 6162816 A & WO 98/28294 A1	18

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/4439, A61P1/04

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/4439, A61P1/04

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2000-143659 A (エーザイ株式会社) 2000.05.26, 請求項1等参照 & CA 2289409 A1 & CN 1256275 A & EP 1000943 A1 & KR 2000035477 A & US 6180652 B1	1-18
Y	JP 2002-114779 A (武田薬品工業株式会社) 2002.04.16, 【0102】段落実施例4参照 & AU 200176721 A & EP 1306375 A1 & US 2003/181487 A1 & WO 02/12225 A1	1-17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

26.05.2004

## 国際調査報告の発送日

15.6.2004

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

安川 聡

4C 3039

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 59-167587 A (アクチエボラゲット・ヘツスレ) 1984. 09. 21, 第5頁右下欄第9行ー第6頁右上欄第12行参照 & AU 8425257 A & CA 1264751 A & DK 8400995 A & EP 124495 A1 & FI 8400851 A & GB 2137616 A & HU 33798 T & IL 70985 A & NO 8400772 A & PT 78191 A & SU 1314953 A & US 4738974 A	1-17
Y	JP 08-176113 A (大日本製薬株式会社) 1996. 07. 09, 【0023】、【0241】、【0242】段落参照 (ファミリーなし)	18
A	JP 01-006270 A (エーザイ株式会社) 1989. 01. 10, 全文 & AU 8781138 A & CA 1265138 A & CN 8707777 A & DK 8705758 A & EP 268956 A1 & ES 2061471 T3 & FI 8704709 A & HU 45524 T & NO 8704477 A & NZ 222488 A & US 5045552 A	1-18
A	JP 2001-122783 A (武田薬品工業株式会社) 2001. 05. 08, 【0020】段落実施例1参照 & AU 200052478 A & BR 200011674 A & CN 1355798 A & EP 1129088 A2 & KR 2001052467 A & NO 200106087 A & NZ 515702 A & US 2003/045724 A1 & WO 00/78745 A2	18
A	JP 2001-507025 A (アストラ・アクチエボラゲ) 2001. 05. 29, 請求項10等参照 & AU 9855026 A & BR 9714059 A & CN 1241183 A & CZ 9902202 A3 & EP 946547 A1 & ES 2194231 T3 & KR 2000069595 A & NO 9903068 A & NZ 336024 A & RU 2184734 C2 & SE 9604793 A & US 6162816 A & WO 98/28294 A1	18